AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. ROB. BING)

Zur Prostigmintherapie der Myasthenia gravis

(nebst Bemerkungen zur Theorie der Physostigmin- bzw. Prostigminwirkung)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

MARIE LÜSCHER

med. pract., von Basel

ZÜRICH 1940

DRUCK: ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI A.-G.

AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr ROB. BING)

Zur Prostigmintherapie der Myasthenia gravis

(nebst Bemerkungen zur Theorie der Physostigmin- bzw. Prostigminwirkung)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

MARIE LÜSCHER

med. pract., von Basel

ZÜRICH 1940

DRUCK: ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI A.-G.

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. ROB. BING

Tag der Promotion:
8. Juli 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erschienen im
Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie
Band XLVI

I. Die Anschauungen über die Pathogenese der Myasthenie.

Ätiologie und Pathogenese der Myasthenie sind immer noch ungeklärt, trotzdem eine ganze Reihe von Theorien darüber entstanden ist, die fast alle einen gewissen Wahrscheinlichkeitswert beanspruchen können und vielleicht später einmal von einem gemeinsamen Gesichtspunkt aus zu einer einheitlichen Anschauung zusammengereimt werden können. Die Schwierigkeiten der Erforschung des seltenen Leidens sind u. a. auch dadurch bedingt, daß pathologisch-anatomische Veränderungen meist vermißt werden, oder aber sehr geringfügig und nicht eindeutig sind. Wir geben eine kurze Übersicht der autoptisch festgestellten Läsionen:

Pathologische Anatomie.

Am Nervensystem wurden von *Marinesco*, *Vidal*, *Cohn* und *Barrada* degenerative Läsionen, sowie kleine Blutungen in den Kernen der Augenmuskeln, im Facialis- und Hypoglossuskern und im Rückenmark gefunden. Häufiger lassen sich Veränderungen in der Muskulatur feststellen, am regelmäßigsten lymphozytäre Infiltrate (*Weigert*). *Knoblauch* fand ein abnormes Überwiegen der hellen über die dunklen Muskelfasern. Verschiedene Autoren konstatierten eine Persistenz der Thymus oder Thymustumoren (nach *Säker* in 50—55% der Fälle zu finden). *Marinesco* und seine Schüler, sowie *Brem* und *Wechsler* fanden bei der Autopsie von Myasthenikern Atrophie oder Degenerationen der Nebenniere. Nach *Salmon* sollen hie und da auch Läsionen der Hypophyse, der Thyreoidea, der Parathyreoidea und der Ovarien vorkommen.

Die festgestellten organischen Veränderungen sind also, wie wir sehen, von sehr heterogener Lokalisation, so daß auf den Sitz des Krankheitsgeschehens keine bindenden Schlüsse gezogen werden können.

Ätiologie.

Ebenso dürftig sind unsere Kenntnisse von der Ätiologie der Myasthenie. In der Anamnese finden sich oft vorausgegangene erschöpfende Krankheiten oder schwere Überanstrengungen, welche jedoch nur als auslösende Mo-

mente in Frage kommen dürften. Nach *Salmon* sollen der Myasthenie häufig Infektionskrankheiten vorausgehen, speziell Grippe und Encephalitis epidemica. Für einen konstitutionellen Faktor spricht die relativ häufige Kombination mit Mißbildungen oder mit Dystrophia musc. progressiva, ferner das gelegentliche familiäre Auftreten.

Pathogenese.

Je nachdem auf welche Phase des physiopathologischen Geschehens sich das Augenmerk der Untersucher hauptsächlich gerichtet hat und je nach der Einzelfunktion die sie, dadurch angeregt, besonders genau erforscht haben, sind verschiedene Autoren zu verschiedenen Anschauungen über die Pathogenese der Myasthenie gelangt und haben z. T. auch entsprechende therapeutische Schlußfolgerungen gezogen.

A. Theorien mit Bezugnahme auf Störungen der inneren Sekretion.

1. Thymus.

Schon *Weigert*, *Oppenheim*, *Buzzard*, *Marinesco* u. a. haben bei Sektionen Myasthenischer Thymuspersistenz oder Thymustumoren beobachtet. In neuerer Zeit sind Fälle von *Auerbach*, *Halpern*, *Popper*, *Zajewloschin*, *Gold* und *Scheinker* mitgeteilt worden, wo bei den Sektionen ein Thymustumor gefunden werden konnte. *Scheinker* hat in einem Fall typischer Myasthenie außer dem Tymustumor noch perivaskulär angeordnete epitheloide Zellansammlungen im Bereiche der Brücke und der Medulla oblongata gefunden, die als miliare Metastasen des Thymustumors angesehen werden könnten. Nach *Hart* soll die strukturelle Zusammensetzung der Thymustumoren einem hyperfunktionellen Zustand des Organs entsprechen. *Stern*, der einen Fall von Myasthenie mit röntgenologisch nachweisbarer Vergrößerung der Thymus beschreibt, ist der Ansicht, daß durch die Überfunktion derselben toxische Produkte in den Kreislauf gebracht werden, welche auf die Muskelfunktion schädigend wirken. Die anatomisch festgestellten Muskelinfiltrate könnten eventuell als Produkt einer „lymphoexcitatorischen" Wirkung der Thymus aufgefaßt werden. (*Hart*, *Schminke*, *Gold*, *Ercklentz*.)

Adler beschreibt ebenfalls einen schweren Fall von Myasthenie, in welchem ein großer Thymustumor vorlag, und welcher ihm Veranlassung zu Transplantationsversuchen an Hunden gab. Wiederholte Transplantationen von jugendlichem Thymusgewebe, sowie auch s. c. und i. v. Injektion von Thymusextrakten riefen schwere Ermüdungszustände hervor, die dem Krankheitsbilde der menschlichen Myasthenie weitgehend ähnelten. Durch Prostigmin ließen sich die Erscheinungen unterdrücken. Versuche, welche

die Frage klären sollten, ob durch Hyperfunktion der Thymus das Acetylcholin bei der Muskelreizung zerstört wird, hatten keine eindeutigen Resultate. Interessant ist die Beobachtung *Adlers*, daß ein Hund, dem 20 ccm defibriniertes Blut einer Myasthenikerin i. v. injiziert worden waren, einige Minuten darnach eine typische myasthenische Reaktion zeigte, die durch Prostigmin zu beheben war. Der Versuch könnte eventuell zugunsten eines Zusammenhanges der Myasthenie mit inneren Sekretionen gewertet werden.

Stern erzielte durch Röntgenbestrahlung eine partielle Rückbildung des Tumors und durch Kombination mit einer Prostigminbehandlung deutlichen Rückgang der klinischen Erscheinungen. Er hält daher die Forderung für berechtigt, bei allen Myasthenikern nach einem Tumor der Glandula thymus zu forschen und beim Vorliegen eines solchen eine Röntgenbestrahlung einzuleiten. Ergibt diese keinen therapeutischen Effekt, so müßte zu der von *Gold* vorgeschlagenen Exstirpation des Tumors geschritten werden.

Adler scheint auf Grund seiner Beobachtungen in allen schweren Myastheniefällen die operative Entfernung der Thymusdrüse angezeigt, auch wenn keine Hypertrophie derselben vorliegt. Er sah eine schlagartige günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes nach Entfernung eines nur kleinen Gewebsstückes der jugendlichen Thymus bei einer 24jährigen Patientin mit schwerer Myasthenie.

2. Thyreoidea.

Nicht selten wurde die Kombination der Myasthenie mit Basedow'scher Krankheit beobachtet. Auch zeigen diese beiden Krankheiten einige gemeinsame Punkte in ihrer Symptomatologie: bei beiden findet sich eine muskuläre Schwäche (welche übrigens nicht selten auch bei Basedow zu einer myasthenischen Reaktion nach Jolly führt), bei beiden ist der Grundumsatz erhöht (*Nowotny* und *Redlich*) und der O_2-Stoffwechsel im Gewebe gestört, bei beiden finden sich lymphocytäre Infiltrate und endlich auch Thyroxinüberempfindlichkeit (*Nowotny* und *Redlich*). Interessanterweise finden sich bei Basedow nicht ganz selten auch eigentliche Muskelparesen und zwar speziell im Gebiete der äußeren Augenmuskeln, also analog lokalisiert wie bei der Myasthenie. Doppelsehen infolge von Lähmung einzelner Augenmuskeln beschrieben: *Trousseau*, *Smith*, *Stellwag*, *Chvostek*, *West*, *Cohen*, *F. Müller*, *Mackenzie*, *Curella* u. a. Seltener wurde eigentliche Ophthalmoplegia externa beobachtet (*Féréol*, *Maude*, *Warner*, *Finlayson*, *Ballet* u. a.). Nach *Zondek* sollen im Coma basedowicum so hochgradige Muskelschwächen auftreten, daß Kopf und Unterkiefer nicht mehr in gewollter Stellung fixiert werden können, sogar Behinderung des Schluckens und Verwaschensein der Sprache auftritt, also ein Zustandsbild, welches

dem einer schweren Myasthenie in hohem Grade ähnelt. *Zondek* erzielte in einem Fall von kompletter Bewegungsunfähigkeit der Bulbi und hochgradiger Muskelschwäche des Pharynx bei Basedow eine ausgesprochene Besserung durch Prostigmin. *Zondek* nimmt an, daß auch die Nebenniere am Zustandekommen der Adynamie bei Basedow beteiligt sei. Die hyperfunktionierende Schilddrüse würde die Nebennierenrindenfunktion hemmen (häufig Hypoplasie der Nebennieren bei Basedow), so daß eine verminderte Sekretion von Cortin die Folge wäre, welches die Aufgabe haben soll, bei der Muskelarbeit entstehende Stoffe zu entgiften. *Zondek* meint, daß vielleicht die Wirkung der Schilddrüse auf die Nebennierenrinde auf dem Wege über die Thymus laufen könnte, die bei Basedow häufig hyperplastisch gefunden wird. Diese Überlegungen sind auch in Hinsicht auf die Pathogenese der Myasthenie interessant, da ja auch zur Erklärung der myasthenischen Muskelschwäche Störungen in der Funktion sowohl der Thyreoidea, als auch der Nebennieren und der Thymus geltend gemacht wurden.

3. Parathyreoidea.

Lundborg glaubte die Myasthenie als Ausdruck einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen auffassen zu müssen, weil sich bei dieser Krankheit eine Hypercalcämie und Acidose des Blutes finden, d. h. der entgegengesetzte Befund als bei der Tetanie. Von japanischen Autoren (*Kawaishi* und *Kiriyama*, *Tanabe*) wurde die operative Entfernung der Epithelkörperchen angeraten, wobei jedoch über die Erfolge umfassendere Erfahrungen fehlen. *Bing* konnte an Ratten, welche *Iselin* durch Transplantation hyperparathyreoidotisch gemacht hatte, keine Anzeichen von Myasthenie oder myasthenischer Reaktion feststellen.

4. Ovarium.

Schon *Curschmann* beobachtete Fälle, bei denen die myasthenischen Erscheinungen sich im Anschluß an eine physiologische oder operativ herbeigeführte Menopause zu entwickeln begannen. Auch *Meyer* sah in einem Falle die Entstehung einer echten Myasthenie, in einem anderen diejenige einer Muskelschwäche der Extremitäten nach artifizieller Menopause. *Tabachnick* nimmt einen ursächlichen Zusammenhang der Maysthenie mit Störungen der Ovarialhormonsekretion an, da verschiedentlich beobachtet wurde, daß die Myasthenia gravis mit einer Schwangerschaft einsetzte oder sich verschlimmerte, oder daß in anderen Fällen die Erkrankung während der Schwangerschaft zurückging. *Tabachnick* führt auch einen Fall an, in welchem sich eine Myasthenie im Anschluß an eine Geburt entwickelte. Auch *Scotti* beschreibt einen solchen Fall bei einer 34jährigen Frau.

Auf die Rolle der Nebennieren in der Pathogenese der Myasthenie ist erst in neuerer Zeit aufmerksam gemacht worden. *Marinesco* konstatierte einerseits autoptisch häufig Nebennierenläsionen bei Myasthenikern und wies andrerseits darauf hin, daß diese Kranken oft ausgesprochene Symptome von Nebenniereninsuffizienz zeigen, nämlich: Adynamie, Hypotonie des Blutdrucks, Pigmentationen, die „raie blanche" von Sergent, Lactacidämie. *Paulian* und *Sézary* haben Fälle von Myasthenie beschrieben, bei welchen die Differentialdiagnose gegenüber Addison'scher Krankheit außerordentlich schwierig war. Auch soll Behandlung mit Nebennierenextrakten in vielen Fällen zu einer Besserung der myasthenischen Symptome geführt haben (*Raymond* et *Sicard*, *Marinesco*, *Murri*, *Grocco*, *Roch-Demole-Duchosal*, u. a.). Nach *Marinesco* würde die Nebenniereninsuffizienz eine Verminderung der oxydierenden Fermente des Muskels bedingen und damit eine Störung der fermentativen Stoffwechselprozesse herbeiführen. Es handelt sich vielleicht bei der Entgiftung toxischer Muskelprodukte durch Cortin, von welcher *Zondek* spricht, um den oxydativen Abbau der entstehenden Milchsäure. Dafür, daß bei der Muskeltätigkeit ein Stoff frei wird, der lähmend auf die Muskulatur wirkt und bei der Myasthenie nicht genügend zerstört wird, spricht auch eine Beobachtung *M. Walkers*: bei einer Myasthenikerin, welche ohne Prostigmin eine hochgradige Ptosis aufwies, wurde während des Abklingens der Prostigmin-Wirkung die Blutzirkulation in beiden Armen unterbunden, dann wurden die Vorderarme bis zur Ermüdung aus- und einwärts gedreht. Dabei wurde kein stärkeres Herabsinken des Augenlides beobachtet, wohl aber 1½ Minuten nach Wiederherstellung der Blutzirkulation. Eine Nebennierenläsion wird sich natürlich auch auf das vegetative Nervensystem auswirken, welchem in der Tat, nach neuesten Anschauungen, eine erhebliche Bedeutung im physiopathologischen Geschehen der Myasthenie zuzukommen scheint, worauf wir in einem späteren Abschnitt zurückkommen werden. Die konstatierten pathologisch-anatomischen Veränderungen betrafen im allgemeinen hauptsächlich die Nebennierenrinde, welche bekanntlich sehr reich ist an Cholin und Acetylcholin. Auch findet man bei nebennierenrindenexstirpierten Tieren eine starke Verminderung des Cholins in Blut, Muskeln und Zentralnervensystem (*Viale*). Es ist daher verständlich, daß die vegetativen Auswirkungen dieser Nebennierenläsionen sich hauptsächlich auf das parasympathische System erstrecken werden. Daß dieses aber enge Beziehungen zur Muskulatur aufweist, ist schon von vielen Forschern angenommen und durch anatomische, physiologische und klinische Studien erhärtet worden (*Boeke*, *Frank*, *Ken Kuré*, *Marinesco*, *Negro*, *Brown*, *Dale* und *Feldberg*). Nebenniereninsuffizienz tritt häufig nach infektiösen Erkran-

kungen auf, welche andrerseits nicht selten die auslösende Ursache einer Myasthenie bilden, hauptsächlich Grippe und Encephalitis epidemica. *Rizzi* hat bei der Autopsie von Encephalitikern öfters schwere Läsionen der Nebennieren bemerkt.

6. Pluriglanduläre Störungen.

Bei der innigen Zusammenarbeit aller endokrinen Drüsen ist es verständlich, daß öfters Zeichen der Beteiligung mehrerer von ihnen zu finden sind, wobei die Beantwortung der Frage, welcher dabei das Primat zukomme, schwierig sein kann. Im Kapitel über die Thyreoidea haben wir schon die Zusammenhänge zwischen dieser, der Thymus und den Nebennieren erwähnt. Bei länger währender Nebenniereninsuffizienz findet man auch Atrophie des Genitales neben der Thymusvergrößerung. Auch die Zusammenhänge zwischen Thyreoidea und Ovar sind allgemein bekannt.

B. Theorien mit Bezugnahme auf Störungen im Muskelstoffwechsel.

Für eine myogene Entstehungsursache der Myasthenie sprechen hauptsächlich die chronaximetrischen Untersuchungen, die von verschiedenen Autoren ausgeführt worden sind. Die ersten Angaben stammen von *Stein*, welcher an den Muskeln des Armes, bei deutlicher myasthenischer Reaktion, auffallend niedrige Chronaxien fand, die aber nach wiederholter Reizung auf das Doppelte bis Dreifache anstiegen. Der Reizzeitbedarf des myasthenischen Muskels steigt also bei Ermüdung. *Weiß* fand normale, manchmal eher kleine Chronaxien. *Marinesco*, *Sager* und *Kreindler* fanden bei einer Kranken während der Verschlimmerung des Leidens herabgesetzte, in der Remission normale Werte. Wiederholte galvanische Reize erzielten bei leichterem Zustand Zunahme, bei schwererem Abnahme der Muskelchronaxien. Die Chronaxiewerte des Nerven wurden immer normal gefunden. Eine Ermüdung durch Reizung des Nerven ließ die Chronaxie des Nerven normal, verminderte hingegen diejenige des zugehörigen ermüdeten Muskels. Dies beweist, nach den genannten Autoren, daß die Ermüdungserscheinungen rein muskuläre Prozesse sind. Durch die Änderung der Chronaxie des Muskels infolge Ermüdung entsteht ein Heterochronismus zwischen Muskel und Nerv, d. h. das von *Lapicque* aufgestellte Gesetz des Isochronismus, nach dem Muskel und zugehöriger Nerv dieselben Chronaxien haben müssen, trifft nicht mehr zu. Erscheinungen aus der Gruppe der Curarewirkungen sollen nach *Lapicque* die Folge sein (vergl. das in Abschnitt C gesagte).

Perémy fand z. T. sehr stark erhöhte Chronaxiewerte, die teilweise mit zunehmender Muskelschwäche noch anstiegen. So konnte das Nerv-Muskelverhältnis sich bis auf 1 : 7 verschieben.

Kroll fand in 5 untersuchten Fällen stets sehr stark erhöhte Muskelchronaxiewerte bei normaler Nervenchronaxie.

Die Annahme, daß es sich bei der Myasthenie um eine reine Muskelerkrankung handle, hat *Forster* dazu geführt, 1933 das Veratrin in die Therapie einzuführen. Veratrin verändert nämlich durch Oberflächenwirkung die Zuckungskurve des isolierten quergestreiften Muskels. Tatsächlich erzielte *Forster* durch kleine Dosen (täglich 3—8 Tropfen Tinctura Veratri per os oder 6 Tropfen in 10 ccm Aq. dest. i. v.) wesentliche Besserung der Ermüdbarkeit. *Kroll* konnte die von Forster gemachten Erfahrungen bestätigen und fand bei chronaxiemetrischen Untersuchungen, daß das Veratrin beim Myastheniker im Gegensatz zum Gesunden eine Erregbarkeitssteigerung des Muskels (direkt) hervorruft. *Kroll* nimmt an, daß dieser Wirkungsmechanismus auf dem Wege über den vegetativen (sympathischen) Anteil des Muskels zustande komme, da derartige paradoxe Reaktionsweisen bisher nur bei Störungen des vegetativen Nervensystems bekannt seien. Diese Ansicht weist uns auf Abschnitt C dieses Kapitels hin.

Wir besprechen nun die Theorien, welche das Wesen der Myasthenie in einer Störung des eigentlichen Muskelstoffwechsels sehen wollen.

1. Störung im Kreatin-Kreatinin-Haushalt.

Thomas empfahl 1931 das Glykokoll zur Behandlung gewisser Muskelerkrankungen, z. B. auch der Myasthenie, auf Grund langjähriger Stoffwechseluntersuchungen an Gesunden und Muskelkranken. Er hatte gefunden, daß Muskelkranke und Kinder bis zur Pubertät die zur Muskeltätigkeit notwendige Substanz Kreatin im Harn ausscheiden, während bei gesunden Erwachsenen kein Kreatin im Harn vorkommt. Im quergestreiften Muskel kommt reichlich Kreatin vor, welches durch Zersetzung von Phosphagen (Kreatinphosphorsäure) entstanden ist, wobei diesem Phosphagenzerfall die Hauptrolle bei der Kontraktion zugeschrieben wird. In der Erholungszeit findet eine Resynthese des Phosphagens statt unter Lieferung der nötigen Energie durch den Kohlehydratzerfall zu Milchsäure und die Oxydation der Milchsäure. Kreatinurie soll sich auch bei allen Erkrankungen finden, bei denen im Muskel die Zuckerstoffe mangeln, so im Fieber, bei Basedow und Diabetes. Bei Zuckermangel wird offenbar die Kreatinphosphorsäure nur unvollkommen wieder aufgebaut, da die dazu nötige Energie fehlt. Im myasthenischen Muskel wurde histochemisch Glykogenarmut nachgewiesen, was nach *Säker* genügt, um die Kreatinverwertungsstörung zu erklären. *Thomas* nahm an, daß die Durchlässigkeit der Zellmembrane im Muskel von Bedeutung sei, in dem Sinne, daß der Zelle bei der Tätigkeit mehr Kreatin entschlüpfe als in der Ruhe. Da ständig Kreatin durch den Harn verloren geht, so muß es, nach *Thomas*, irgendwie ersetzt werden. Kreatin selbst zuzuführen nützt aber nichts, da es nicht verwertet

wird, sondern unverändert im Harn erscheint. Man müßte dem Muskelkranken die Vorstufe des Kreatins zuführen, diese ist aber noch nicht sicher bekannt. Lange glaubte man, sie im Arginin gefunden zu haben, doch fehlt jeder biologische Beweis, ja zahlreiche Versuche sprechen dagegen. Man erkannte, daß die Menge Kreatin, die vom Kreatinuriker ausgeschieden wird, neben dem endogenen Eiweißumsatz auch von der Menge des Nahrungseiweißes abhängig ist. Allerdings ist die Abhängigkeit nicht immer deutlich und es besteht keine Proportionalität. Argininreiches Edestin steigert die Ausscheidung kaum, dagegen Gelatine, welche besonders viel Glykokoll enthält. *Brand* führte den Muskeldystrophikern Glykokoll zu und erhielt regelmäßig eine so große Extraausscheidung von Kreatin, daß sie ursächlich mit dem zugeführten Glykokoll in Zusammenhang stehen mußte. Er nimmt mit *Bergmann* an, daß das Glykokoll zur Synthese von Kreatin verwendet wird, indem es auf einen vom Arginin abgegebenen Harnstoffrest übertragen wird, wobei es zuvor oder nachher zu Sarkosin methyliert wird. Da der Kreatinuriker Kreatin nicht wie der Gesunde in vollem Ausmaß im Muskel zurückhalten kann, erscheint es als Extrakreatin im Harn. *Thomas* konnte diese Beobachtungen bestätigen und fand weiterhin bei langdauernder Zufuhr von Glykokoll eine Besserung im Befinden seiner Patienten, was zugunsten der Richtigkeit der obigen Theorie spricht. Daneben konnte er auch eine Besserung der objektiv meßbaren Stoffwechselanomalie feststellen, indem nicht nur die Extrakreatinurie wieder verschwand, sondern die Kreatinausscheidung bei manchen unter den Stand vor der Glykokollbehandlung herunterging. Infolge dieses Befundes deutete *Thomas* die Wirkung des Glykokolls nicht allein im Sinne von *Brand* (Kreatinsynthese), sondern nahm darüber hinaus an, daß es der Minimumfaktor im endogenen Eiweißumsatz der Muskeln bei den Kranken gewesen sei. Der gesunde Muskel stellt seiner Ansicht nach selbst Glykokoll her, welche Synthese der kranke Muskel nicht mehr in genügendem Umfang vollziehen kann. Daher bricht die Protoplasmamasse der Muskelfibrillen zusammen. Glykokoll zufügen heißt daher, nach *Thomas*, Substitutionstherapie treiben.

Remen berichtet 1932 über Erfolge der Glykokollbehandlung bei einem Fall von Myasthenie und zwei unklaren Apokamnosen (pathologisch gesteigerte Ermüdbarkeit) mit myasthenischen Komponenten. Auch er fand in allen diesen Fällen eine erhebliche Kreatinurie, welche während der Behandlung zurückging, und nimmt eine enge Beziehung zwischen Myasthenie und Kreatinstoffwechsel an. Die Glykokollbehandlung soll eine kausale Therapie sein, da sie den Kreatinstoffwechsel des Myasthenikers dem des Normalen nähert.

Im Amerika hat *Boothby* den therapeutischen Wert des Glykokolls bei der Myasthenie erprobt. Er berichtet in seiner Statistik von 47 Myasthenie-

patienten, die er innerhalb von 26 Monaten in der Mayo-Klinik beobachten konnte, und bei denen er die kombinierte Behandlung von Ephedrin und Glykokoll durchführte, daß von den 47 Patienten 13 wieder zur Arbeit entlassen werden konnten.

Es ist zu sagen, daß die Besserung durch Glykokoll sehr langsam eintritt, dann aber einige Zeit, auch ohne Glykokollzufuhr anhält, so daß manche Autoren der Ansicht sind, es handle sich einfach um eine spontane Remission, wie sie bei der Myasthenie häufig vorkommt (*Schneider*). In schweren Fällen soll die Behandlung versagen.

Die Behandlung mit Ephedrin geht auf *Harriet Edgeworth* zurück und ist rein empirisch. *Edgeworth*, die selbst Myasthenikerin ist, beobachtete zufällig eine Besserung ihrer Beschwerden, nachdem sie gegen Dysmenorrhoe ephedrinhaltige Tabletten eingenommen hatte. Durch systematische Anwendung von Ephedrin an sich selbst, konnte sie dann dessen therapeutische Wirksamkeit feststellen.

Wir erwähnen das Ephedrin in diesem Zusammenhang, weil es meist in Kombination mit Glykokoll verwendet wird und dessen Effekt zu unterstützen scheint. Seine Wirkungsweise ist unklar. *Thomas* meint, daß es vielleicht als Verwandter des Adrenalins den Glykogenumsatz im Muskel erleichtern, und dadurch die Resynthese der Kreatinphosphorsäure verbessern könnte.

Zur Unterstützung der Glykokoll-Wirkung wurde ferner von *Thomas* Recresal und purinreiche Kost, von *Kroll* Veratrin angegeben.

2. Störung in der Glykogenverwertung.

Bergmann und *Dresel* fanden die Milchsäure im Blute der Myastheniker vermehrt, parallel zur Intensität der klinischen Erscheinungen. Auch *Reuter*, *Friesz* und *Marno* stellten bei der rasch einsetzenden Ermüdung der Muskulatur die Bildung einer größeren Menge von Milchsäure fest, als wir beim Normalen beobachten können. Es scheint also die Resynthese des Glykogens nicht in genügendem Umfange vollzogen zu werden, durch welche normalerweise die entstandene Milchsäure wieder gebunden wird. Die Anhäufung der Milchsäure in den Muskeln könnte vielleicht deren Ermüdbarkeit erklären (*Remen*). *Marinesco*, *Sager* und *Kreindler* bestimmten die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes aus der Armvene von zwei Myasthenikern und fanden eine Acidose während der Ruhe, die nach einer erschöpfenden Arbeit noch weiter anstieg. Sie nehmen eine Stoffwechselstörung des Muskels an, bei der einerseits die alkalischen Proteine des Muskels nicht in genügender Menge vorhanden sind, um den Überschuß an H-Ionen zu puffern, anderseits eine Störung der Synthese des Lactacidogens vorliegt.

In diesem Zusammenhange interessiert die Tatsache, daß die myasthe-

nischen Symptome nicht selten durch Zufuhr von reichlich Zuckerlösung gebessert werden und daß auch die Prostigminwirkung durch Zugabe von solcher bis auf das Dreifache verlängert werden kann (*Scotti Douglas*).

3. Theorie von Marburg.

Yoshimura hat 1929 das Wesen der periodischen Extremitätenlähmung in einer Störung des Mineralstoffwechsels sehen wollen, da er eine Vermehrung des Magnesiums im Blute fand. Er erzielte an Tieren Lähmungen durch Zufuhr von Magnesium und gleichzeitig Traubenzucker i. v. (periodische Extremitätenlähmung tritt erfahrungsgemäß hauptsächlich bei Glykosurie oder nach Aufnahme größerer Mengen von Süßstoffen auf). Durch Zugabe von Insulin konnte das Auftreten der Lähmungserscheinungen verhindert werden. Diese Versuche beweisen, daß eine Störung des Mineralstoffwechsels zu Lähmung der Muskeln führen kann. Es ist ja auch seit langem bekannt, daß dem Magnesium eine curareartige Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen zukommt.

Marburg beobachtete einen Fall von periodischer Extremitätenlähmung, welcher in der Zwischenzeit myasthenische Erscheinungen zeigte. Dies brachte ihn auf den Gedanken, bei einer Myasthenikerin den Mineralstoffwechsel zu untersuchen. Dabei fand er einen erhöhten Magnesiumgehalt des Blutes (5,7 $mg^0/_{00}$) bei normalem Kalziumgehalt. Außerdem fand sich ein erhöhter Milchsäurespiegel. Es sind dies also analoge Befunde wie bei der periodischen Extremitätenlähmung im Fall *Yoshimuras*.

Marburg glaubt nun mit *Wacker*, daß die Muskelermüdung auf einer Aktivierung des sonst inaktiven Magnesiums beruhe, daß im arbeitenden Muskel mit zunehmender Säuerung immer mehr und mehr Magnesium aus dem unlöslichen Depot in Lösung gebracht werde, das eine lähmende Wirkung auf die Nervenendigungen hervorbringe. Auch in den Versuchen *Yoshimuras* war es offenbar die Acidose, welche die Mg-Wirkung, d. h. die Lähmung, herbeigeführt hat.

Marburg versucht, die Thymustheorie mit der Mineralstoffwechselstörung in Einklang zu bringen, indem er an die Funktion der kindlichen Thymus als Magnesiumspeicher erinnert (*Nourry*) und in der Hypermagnesiämie ein Zeichen der Hyperfunktion der Tymus sehen will, wobei aber offenbar die Wirkung des Magnesiums nur bei einer Störung des Säurebasengleichgewichtes zugunsten der Säure erfolgt.

C. Theorien mit Bezugnahme auf Störungen im vegetativen Nervensystem.

Viele Momente sprechen dafür, daß dem vegetativen Nervensystem eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese der Myasthenie zukommt. Es ist daher auch in letzter Zeit immer mehr in den Mittelpunkt des Inter-

esses gerückt und von diesem neuen Gesichtspunkt aus ist es entschieden gelungen, etwas mehr Licht auf diese dunklen Fragen zu werfen.

Nach *Salmon* kann man bei Myasthenikern viele vegetative Phänomene konstatieren, z. B.: Tachykardie (*Raymond, Grocco, Murri* usw.), Mydriasis (*Albertoni, Grocco, Testi, Zuccola*), Plexus solaris-Krisen (*Delbeke*), Schlaflosigkeit, Hyperthermie, Hypercalcämie (*Marinesco, Sager, Krcindler, Parhon, Merkeloff, Halpern*), Abschwächung oder Fehlen des okulokardialen Reflexes (*Albertoni, Heernu*), Fehlen der Reaktion auf Atropin, Hyperreaktion auf Adrenalin (*Marinesco*), Symptome einer herabgesetzten Erregbarkeit der bulbären Vasomotorenzentren (*Albertoni*), abnorme vasokonstriktorische Reaktion auf thermische Reize und auf Adrenalin, besondere Empfindlichkeit gegenüber Kälte, die „raie blanche" von Sergent (*Marinesco-Kreindler*), Verminderung der vasodilatatorischen Reaktion auf Histamin.

Diese bei Myasthenikern konstatierten vegetativen Symptome sprechen für eine Hypotonie des Vagus und Hypertonie des Sympathicus.

Anderseits konnte *Salmon* die myasthenische Reaktion bei vasolabilen Individuen mit rein vegetativem Syndrom, ohne irgendwelchen myasthenischen Erscheinungen, beobachten.

Eines der besten Argumente zur Bestätigung der Wichtigkeit des vegetativen Nervensystems für die Pathogenese der Myasthenie ist, nach *Salmon,* die auffallende Besserung der myasthenischen Symptome durch Prostigmin. Diese Substanz besitzt nämlich, wie das ihr verwandte Physostigmin, wesentlich parasympathische Wirkungen, und zwar dadurch, daß sie die Wirkung einer in Blut und Gehirn vorkommenden acetylcholinspaltenden Esterase zu hemmen vermag. Es wird also die Zerstörung von Acetylcholin verhindert, so daß die Wirkung von Physostigmin und Prostigmin in der Hauptsache als Acetylcholinwirkung aufgefaßt werden kann. Das von *Dale* und Mitarbeitern im Körper nachgewiesene Acetylcholin wird als identisch mit dem sog. „Vagusstoff" betrachtet, welcher bei der Reizung parasympathischer Nervenfasern frei wird und den eigentlichen Reizstoff für das Erfolgsorgan darstellen soll. *Dale* hat die Nerven je nach ihrer Wirkung als „cholinergisch" (Freisetzen von Acetylcholin resp. Vagusstoff) oder „adrenergisch" (Freisetzen von Adrenalin) bezeichnet. Cholinergisch sind: Vagus, Oculomotorus, die Nerven der Speicheldrüsen, der N. pelvicus, die Nervi erigentes, die Nerven der Schweißdrüsen, der N. hypogastricus, Nervenfasern des Splanchnicus und merkwürdigerweise auch die motorischen Nerven des willkürlichen Muskels (*Caddum*). Diese Tatsache erstaunt, da die Produktion von Acetylcholin und Adrenalin bis vor kurzem als ausschließlich dem vegetativen System zugehörig betrachtet wurde.

Brown, Dale und *Feldberg* haben kürzlich nachgewiesen, daß man tatsächlich durch Einspritzen von Acetylcholin in kleinsten Mengen Zuckungen

eines isolierten Katzenmuskels hervorrufen kann, welche durch Physostigmin noch verstärkt werden, weil es die Spaltung des Acetylcholins durch Esterase hemmt. Wir haben also im Acetylcholin den Reizstoff für die Muskelzelle zu erblicken, welcher bei der Reizung des motorischen Nerven entsteht und vermutlich auch für die Kontraktion verantwortlich zu machen ist.

Bei Kenntnis dieser Tatsachen und des therapeutischen Effektes von Prostigmin bei der Myasthenie, liegt es nahe, als Ursache dieser Krankheit eine Störung der Funktion des Acetylcholins in der Übertragung der Reize vom Nerven auf den Muskel anzunehmen. Welche Phase der Acetylcholinfunktion gestört ist, entzieht sich allerdings noch der Kenntnis. *Krüger* und *Säker* diskutieren 4 Möglichkeiten, die wir kurz erwähnen wollen:

1. *H. Staub* stellt eine verringerte Cholinreserve des Neurons zur Diskussion, welche unter Dauerreiz sich rasch erschöpfen und ein Absinken des daraus gebildeten Acetylcholins bedingen würde. Prostigmin würde die gegen Ende des Dauerreizes stark unterschwelligen A. Ch.-Mengen infolge seiner spaltungshemmenden und intensitätssteigernden Wirkung noch reizwirksam gestalten. Für diese Theorie müßte von der Prostigminwirkung wohl auch eine verbesserte Auffüllung der Cholinreserven gefordert werden (*Krüger* und *Säker*).

2. Eine unzureichende oder verlangsamte A. Ch.-Synthese (*H. Staub*) ist eine rein theoretische Möglichkeit, deren Für und Wider sich zur Zeit noch nicht abschätzen läßt. Nach Untersuchungen von *Brown* und *Feldberg* ist anzunehmen, daß Eserin, also wohl auch Prostigmin, auf die Bildung des A. Ch. keinen Einfluß ausübt.

3. Nach *Pritchard* und *Blake*, *Walker* und *Kostakow* beständen Diffusionsschwierigkeiten für das A. Ch., welches infolge verlangsamter Diffusion vom Nervenende zur motorischen Endplatte zu schnell abgebaut würde, infolgedessen nur in reizunwirksamen Mengen an die motorische Endplatte gelänge.

4. Die meist diskutierte Möglichkeit ist die einer erhöhten Esterasewirkung, die durch eine beschleunigte Spaltung des A. Ch., an sich ausreichende Mengen dieses chemischen Reizübermittlers sofort unwirksam bzw. unterschwellig macht. Für diese Auffassung trat *Hicks* ein, der bei einem Myastheniefall eine außerordentlich starke Esterasewirkung des Blutes fand, die mit der Verschlimmerung der Myasthenie anstieg und unter der Prostigmin-Behandlung zurückging. In dem von *Säker* untersuchten Fall war der Esterasegehalt des Blutes auch bei stärksten myasthenischen Symptomen nicht über die Norm erhöht, was gegen die Ansicht von *Hicks* spricht. Auch nach *Stedman* und vielen anderen Autoren soll die Menge der Cholinesterase im Myastenikerblut nicht erhöht, sondern niedrig sein (*Freudenberg* und *Redlich*, *Trabucchi*, *Pichler*).

Krüger und *Säker* sind der Ansicht, daß vielleicht der Behandlungserfolg bei der Myasthenie auf der Fähigkeit des Prostigmin, noch eine Wirkung aus kleinsten Acetylcholin-Mengen „herauszuholen", beruhe.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Versuche von *Lanari* bei zwei schweren Fällen von Myasthenie. Er injizierte 1 mg Prostigmin in die Arterie des Oberarms und verhinderte durch Anlegen einer Manchette den Rückfluß des prostigminhaltigen Blutes während 10 Minuten. Sehr rasch zeigte sich in dem mit prostigminhaltigem Blut versorgten Unterarm und der Hand eine Kraftzunahme und geringere Ermüdung im Vergleich zum unbehandelten Vorderarm. Der Unterschied hielt etwa 15 Minuten lang an, dann setzte im allgemeinen die günstige Wirkung des Medikamentes ein.

In einem zweiten Versuch wurde in gleicher Weise intraarteriell 0,04 g Acetylcholin injiziert. Diese Dosis ruft beim normalen Menschen keine ausgesprochene Wirkung hervor. Bei den Myasthenikern wurde jedoch eine deutliche Kontraktion der Hand und des Vorderarmes während 15 Sekunden beobachtet.

Der erste Versuch zeigt, daß Prostigmin eine lokale, periphere Wirkung ausübt, der zweite, daß bei den myasthenischen Muskelgruppen eine gesteigerte Sensibilität gegenüber Acetylcholin besteht. Dies läßt *Lanari* vermuten, daß bei der Myasthenie entweder eine geringere Bildung oder eine raschere Erschöpfung des die Erregung vom Nerv zum Muskel übertragenden Agens stattfindet, ein zu geringes Ansprechen der Muskelrezeptoren aber jedenfalls nicht in Frage kommt. Auch diese Versuche weisen also, wie die Befunde eines normalen Blutesterasegehaltes, darauf hin, daß ein zu geringes Quantum Acetylcholin primär vorhanden ist, so daß die Schwellendosis für die Übertragung des Impulses nicht erreicht wird. Prostigmin wird dieses kleine Quantum vergrößern, indem es, bei ungestörter Acetylcholinsynthese, dessen Spaltung verhindert.

Wenn wir die Begriffe „Hypertonie" und „Hypotonie" des vegetativen Nervensystems mit der Vorstellung einer vermehrten oder verminderten Bildung des reizübertragenden Stoffes im Erfolgsorgan verbinden, so werden wir bei der Myasthenie nicht nur von einer Hypotonie des Vagus, sondern von einer Hypotonie des gesamten cholinergischen Systems sprechen können. Diese Definition scheint mir allen myasthenischen Symptomen gerecht zu werden.

Die beschriebene Störung an der myoneuralen Übergangsstelle erinnert an den Mechanismus der Curare-Vergiftung, wie ja auch das klinische Bild der Myasthenie Ähnlichkeit mit derselben hat. Physostigmin wird aber bei Curarevergiftung als Antidot verwendet. Von dieser Überlegung ging *Mary Walker*, der wir die Einführung der Prostigmin-Therapie verdanken, aus, als sie 1934 zum erstenmal einen Fall von Myasthenie mit Physostigmin

behandelte. Sie hatte damit guten Erfolg, allein wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen des Physostigmins wie Pulsverlangsamung, übermäßiger Speichel-, Tränen- und Schweißsekretion, Kontraktion der Bronchial-, Darm- und Blasenmuskulatur, bediente sie sich in zwei weiteren Fällen des Prostigmins, das ihr auch bessere Resultate gab.

Seither ist eine riesige Anzahl weiterer Beobachtungen über die Anwendung des Prostigmins in der Myasthenia gravis-Therapie bekannt geworden (*Walker*, *Pritchard*, *Laurent*, *Verbiest*, *Eichenwald*, *Kostakow*, *Bergami*, *Porta*, *de Morsier*, *Swan*, *Marinesco*, *Sager* und *Kreindler*, *Everts*, *Wade*, *Smith*, *Friesz* und *Marno*, *Drake*, *Schorre*, *Riven* und *Mason*, *Macfarlane*, *Thorner* und *Yaskin*, *Borysowicz*, *Lanari*, *Viets*, *Mitchell* und *Schwab*, *Nowotny* und *Redlich*, *Accornero*, *Trabucchi*, *Tabachnick*, *Adam-Falkiewiczowa*, *Cox*, *MacIntyre*, *Szalita*, *Säker*, *Okinaka* und *Oshima*, *Takahara*, *Borges Fortes*, *Stiefler*, *Schneider*, *Scheid* usw.) und es muß bis jetzt als das Mittel der Wahl bezeichnet werden, da eine so rasche und weitgehende Besserung der verschiedenen Symptome von keinem anderen Medikament beobachtet werden konnte.

Über die Ursachen der vagalen Hypotonie bei der Myasthenie ist noch nichts Sicheres bekannt. Es wurde schon an Kernveränderungen in der Medulla gedacht, da man bei Myasthenikern hie und da Atrophie der Muskulatur, Änderungen der Sehnenreflexe und andere Zeichen von progressiver spinaler Muskelatrophie beobachtet hat, welch letzterer nicht selten myasthenische Symptome (auch die Jolly'sche Reaktion) vorausgehen. Auch sollen myasthenische Phänomene in vielen Fällen von Encephalitis epidemica konstatiert worden sein (*Salmon*). Tatsächlich sind ja auch in manchen Myasthenie-Fällen histologische Veränderungen der bulbären Kerne gefunden worden. Dies würde, nach *Salmon*, die Hypotonie des Vagus erklären, da sich der Vaguskern auch in dieser Gruppe befindet.

Eine sehr häufige Ursache der vagalen Hypotonie sieht *Salmon* aber in einer Insuffizienz der Nebenniere, hauptsächlich ihrer Rinde, und damit kommen wir wieder zurück auf die endokrine Theorie, speziell die Nebennieren-Theorie von *Marinesco*. *Salmon* sieht aber das Wesentliche dieser Hypofunktion der Nebennierenrinde in der Verminderung des Cholins und Acetylcholins, welche von ihr geliefert werden sollen, während *Marinesco* die Verminderung eines Katalysators der fermentativen Stoffwechselprozesse des Muskels in den Vordergrund stellt. Die Beziehungen zwischen Nervensystem und Stoffwechsel sind noch zu wenig geklärt, um ein diese beiden Standpunkte Verbindendes zu finden.

Ein Punkt, welcher mit der Nebennieren-Theorie ziemlich schwierig zu erklären ist, ist der, warum von der Asthenie gerade ausgerechnet die von Hirnnerven innervierten Muskeln befallen sind, Extremitätenmuskeln aber viel seltener ergriffen werden. *Salmon* glaubt diese Tatsache dadurch ver-

ständlich zu machen, daß er eine enge Beziehung zwischen der Myasthenie und den Carotis-Sinus annimmt, welche Organe zum vegetativen System gerechnet werden, sehr empfindlich sind gegen vegetative Reize und auf physikalische und chemische Reize mit vegetativen Erscheinungen reagieren. Zu den bulbären Zentren (Vagus-, Atem-, Vasomotorenzentrum) weisen sie intime Beziehungen auf. Bei den Myasthenikern soll man nun, nach *Salmon*, typische Zeichen einer Hypotonie der Carotis-Sinus finden, nämlich: Vagus-Hypotonie, verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums, Verschwinden der bulbären vasomotorischen Reaktionen (*Albertoni*) und der vasomotorischen Reflexe, welche durch Kompression der Carotis-Sinus ausgelöst werden (*Marinesco* und *Kreindler*). Diese Carotis-Sinus-Hypotonie soll auch die von *Marinesco* bei Myasthenikern konstatierte Umkehr der vaskulären Reaktion des Muskels bei Muskelarbeit erklären. Muskuläre Anstrengung führt nämlich beim Gesunden zu einer Gefäßkontraktion in dem betreffenden Muskel, während beim Myastheniker eine Dilatation dieser Gefäße erfolgt.

Salmon glaubt nun, daß sich eine Nebenniereninsuffizienz unter Vermittlung der Carotis-Sinus auf die bulbären Kerne auswirken könnte und auf diese Weise die Asthenie der von diesen innervierten Muskeln zustande käme.

II. Mitteilung eines Falles von Myasthenie, welcher auf die Prostigmin-Therapie mit eigenartigen Nebenerscheinungen reagierte.

Folgender Fall, welcher von *Prof. Bing* kürzlich behandelt wurde, wird uns Gelegenheit geben, auf Anwendungsart und Wirkungsweise des Prostigmins noch näher einzutreten und zugleich das Problem der Pathogenese der Myasthenie, von einem praktischen Fall aus, nochmals einer kritischen Betrachtung zu unterziehen. Wir geben eine kurze Wiedergabe der Krankengeschichte:

Anton V...., geb. 1899, Kürschnermeister in S...

Familienanamnese o. B. Bis 1920 keine Krankheiten von Belang.

1920 bemerkt Patient, sowohl beim Hantieren mit seinen Berufswerkzeugen, als auch beim Geigenspiel, zeitweise Gebrauchsstörungen der Hände. Bald darauf Anfälle von Ptosis des linken Auges und von Doppelsehen. Obwohl Pat. nie bettlägerig war, denkt sein Hausarzt an Encephalitis lethargica. Ein als Konsiliarius beigezogener Internist hält jedoch die Störungen für rein nervös. Allmählich gehen sie dann bis auf gelegentliche Andeutungen wieder völlig zurück, doch ist der Pat. dauernd überaus ermüdbar und wenig widerstandsfähig. 1921 Übersiedlung nach U. S. A. zur beruflichen Fortbildung. Pat. sucht dort wegen persistierender „Muskelschwäche" einen Kurpfuscher (sog. „Osteologen") auf. Allmähliche Besserung des Befindens.

1922 Rückkehr in die Heimatstadt. Das schlechte Aussehen des Pat. fällt der Umgebung auf, er selbst fühlt sich aber, bis auf übermäßige Ermüdbarkeit bei jeder Arbeit, sowie gelegentliches Doppelsehen, im ganzen wohl. Wird militärfrei auf Grund eines hausärztlichen Attestes, das von früher überstandener Encephalitis lethargica spricht.

So bleibt der Zustand bis 1937. In diesem Jahre stellt sich im Verlauf einer Geschäftsreise eine so starke beidseitige Ptosis ein, daß die Augenlider von Hand offengehalten werden müssen. Durch Schwierigkeiten beim Hinunterschlucken des

Speichels zuweilen übermäßige Speichelansammlung im Munde. Diese Störungen, welche von einem Psychiater als nicht organisch, sondern neurotisch bezeichnet, und gegen welche Vitamin B_1, Bellergal, Fichtennadelbäder, Psychoanalyse versucht werden, verschwinden wieder, um nach mehr oder weniger langen Intervallen zu rezidivieren.

Ende September 1938 gesellen sich hinzu: 1. eine anfallsweise auftretende Rhinolalia aperta, 2. paroxysmale hochgradige Paresen der Schlundmuskulatur mit großer Erschwerung der Nahrungsaufnahme, bis zu gelegentlichem „Verschlucken". Da sich der Zustand rapid verschlimmert, wird am 10. Oktober 1938 Prof. Bing erstmals konsultiert. Es zeigt sich, daß die Ptosis, namentlich linkerseits, wieder sehr ausgesprochen ist, ferner daß Lippen-, Zungen-, Gaumen- und Kaumuskeln nur in völlig ausgeruhtem Zustand gut funktionieren, um nach stärkerer Inanspruchnahme immer deutlicher zu versagen. Die gleiche (rasch zu völliger Gebrauchsunfähigkeit fortschreitende) pathologische Erschöpfbarkeit läßt sich (durch wiederholten Faustschluß, wiederholtes Armheben usw.) im Bereiche der Hand- und Schultermuskulatur nachweisen. Die Sprache ist näselnd, der Gaumen hängt herunter, das Schlucken geht mit größter Schwierigkeit vor sich usw. Die Prüfung der elektrischen Erregbarkeitsverhältnisse ergibt typische myasthenische Reaktion: rhythmisch wiederholte Applikation faradischer Ströme vom Nerven oder vom Muskel aus ergibt Muskelkontraktionen, die von einer Reizung zur folgenden immer schwächer werden und schließlich ganz ausbleiben, um jedoch nach eingeschalteter Ruhepause wieder aufzutreten. Der übrige Nervenstatus zeigt keine erwähnenswerten Anomalien.

Die Diagnose lautet: „Myasthenia gravis pseudoparalytica".

Nachdem zuerst 3mal täglich 1 Granulum zu 0,001 Physostigminum salicylicum gegeben und sehr gut toleriert worden, die dadurch erzielte Besserung jedoch nur eine sehr mäßige gewesen ist, verordnet Prof. Bing neben obiger Therapie noch Prostigmineinspritzungen (2mal pro Woche je 2 Ampullen, also 0,001, i. m.).

Gleich nach der ersten Injektion (am 2. November 1938) ereignet sich aber was folgt: Nach ca. ½ Stunde klagt der Patient über „Doppelbilder und krampfhafte Erscheinungen in den Augen". Einige Minuten später stellen sich tonische Krämpfe im Bereich der Kaumuskulatur ein, so daß eine Art von Trismus zur Beobachtung gelangt. Dabei wird der Kopf stark kongestioniert und erfolgt intensiver Schweißausbruch im Gesicht und in den Achselhöhlen. Wiederum einige Minuten später kommt es zu klonischen Zuckungen im Bereiche der Extensoren an den Untergliedmaßen, sowie der Oberbauchmuskulatur und der Levatores palpebrarum, in geringerem Grade auch der Masseteren. Nach ca. ¾ Stunden bildet sich dieser Zustand restlos zurück und der Kranke ist stundenlang von seinen myasthenischen Störungen befreit.

Wegen dieser höchst peinlichen Nebenwirkungen läßt Prof. Bing die Dosis für die beiden wöchentlichen Einspritzungen auf je eine Ampulle Prostigmin (also auf 0,0005 pro dosi) herabsetzen. Nunmehr bleiben jene Störungen völlig aus, dafür hält aber die Besserung nur etwa eine Stunde lang an, so daß doch wieder ein Versuch mit der Dosis von 0,001 gemacht wird. Erstaunlicherweise bleiben jetzt alle unerwünschten Symptome aus, während das restlose Verschwinden aller myasthenischen Störungen in weniger als 10 Minuten nach der Injektion erreicht ist, wie Prof. Bing bei einer besonders auf diese zeitlichen Verhältnisse der Prostigminwirkung gerichteten Untersuchung am 22. November 1938 feststellen kann. Es werden nun die Einspritzungen häufiger verabreicht, zunächst alle 2 Tage, später täglich, während die Physostigminpillen in Wegfall kommen und später durch Ephedrinpillen zu 0,01 bis 0,02 ersetzt werden. Durch diese Therapie, unterstützt durch eine längere absolute Ruhekur, lassen sich die myasthenischen Erscheinungen wieder auf ein erträgliches Maß zurückbringen.

III. Besprechung des mitgeteilten Falles.

A. Charakterisierung des Falles.

Wir haben in unserem Falle wieder ein Beispiel dafür, wie häufig die Myasthenie als solche verkannt wird und wie solche Fälle jahre- und jahrzehntelang unter allen möglichen Fehldiagnosen gehen, bis endlich die richtige Diagnose gestellt wird. Es hängt dies mit der Seltenheit des Leidens und hauptsächlich auch mit der mangelhaften Kenntnis desselben zusammen. Wenn überhaupt an Myasthenie gedacht wird, so sollen nach *Säker* in der Diagnosenstellung keine Schwierigkeiten bestehen, da die Symptomatologie soweit eingehend festliegt. Im Brennpunkt steht die krankhafte Muskelerschöpfbarkeit, welche für die von motorischen Gehirnnerven versorgten Muskeln eine auffallende Prädilektion zeigt. Nach *Oppenheim* sind in 80% der Fälle Augensymptome, wie Ptosis, Doppelsehen, vorhanden. In 40% der Fälle soll die Erkrankung am Auge beginnen. Unser Fall ist also insofern nicht ganz typisch, als sich bei ihm die ersten Symptome der Muskelschwäche in den Händen zeigten, während gewöhnlich die spinalen Innervationsgebiete erst später befallen zu werden pflegen. Immerhin traten schon bald darauf die charakteristischen Symptome Ptosis und Doppelsehen auf. Typisch ist auch, daß diese Symptome von selbst wieder verschwanden und daß der Zustand von Müdigkeit und Widerstandslosigkeit mit geringfügigen Schwankungen 17 Jahre dauern konnte, ohne daß neue alarmierende Erscheinungen auftraten. Die Myasthenie neigt sehr zu Intermissionen, welche das harmlose Anfangsstadium der Krankheit unter Umständen sehr stark verlängern können. Eine große Widerstandslosigkeit gegenüber Infektionen, namentlich des Respirationstraktus, hat vor allem *H. Edgeworth* an sich selbst konstatiert, wobei sie nach Überstehen einer solchen, jedesmal eine Verschlimmerung ihrer myasthenischen Symptome zu beobachten glaubte. Ein gefährliches Fortschreiten der Krankheit bedeuten die Schwierigkeiten beim Hinunterschlucken des Speichels, welche 1937 auftreten, da sie auf eine Lähmung der Zungen- und Schlundmuskulatur deuten, die, wenn sie stark ausgeprägt ist, zu Störungen der Nahrungsaufnahme und zur Gefahr der Aspirationspneumonie führt. Ich möchte in diesem Zusammenhang erwähnen, daß *Briegleb* das Vorhandensein einer Ansammlung zähen Speichels in Mundhöhle und Rachen als Symptom anspricht, welches unbedingt sofort den Verdacht auf Myasthenie erwecken sollte. Es ist aber eine bekannte Tatsache, daß der sogenannte sympathische Speichel spärlich und zähe, der Chordaspeichel (Parasympathicus) aber reichlich und dünnflüssig ist (*Meyer-Gottlieb*). Daß also der Speichel, welcher infolge mangelhaften Funktionierens des Schluckmechanismus in der Mundhöhle bleibt, nicht etwa wie z. B. bei progressiver Bulbärparalyse aus den Mundwinkeln herausfließt, sondern als zähe Masse kleben bleibt, deutet

darauf hin, daß es sich hauptsächlich um Sympathicus-Speichel handelt. Dieses charakteristische Symptom spricht also auch für eine Hypotonie des Vagus und Hypertonie des Sympathicus, wie wir sie oben erwähnt haben.

Die im September 1938 sich bemerkbar machende, anfallsweise auftretende Rhinolalie ist ebenfalls ein typisches Symptom, welches auf Lähmung des Gaumensegels zurückzuführen ist. Bei der Untersuchung zeigt sich, daß dieses schlaff herunter hängt. Auch Lippen-, Zungen- und Kaumuskeln erweisen sich bei der Untersuchung als pseudoparetisch, was zu Sprach-, Kau- und Schluckstörungen führt, welche ja das Endstadium jeder Myasthenie charakterisieren. Die myasthenische Reaktion, welche in unserem Falle vorhanden ist, wird nur in wenigen Fällen von Myasthenie vermißt, ist aber nicht unbedingt pathognomonisch, da sie auch bei Basedow, Addison, Vergiftungen, Esmarch'scher Blutleere und bei künstlich durch Phlorhizin glykogenarm gemachten Tieren gefunden wird.

Es handelt sich also in unserem Falle um eine typische Myasthenie und auch insofern um einen reinen Fall, als der übrige Nervenstatus keinerlei Veränderungen zeigte.

B. Therapie.

Wir haben schon im ersten Kapitel die therapeutischen Fragen flüchtig berührt und geben hier noch eine kurze Übersicht der verschiedenen Verfahren. Früher legte man das Hauptgewicht auf strengste Schonung und Ruhebehandlung und erzielte damit auch vorübergehende Erfolge, doch konnten natürlich lebensbedrohende Zustände, wie Lähmung der Atemmuskulatur oder des Pharynx, nicht behoben werden. Die Ruhebehandlung ist aber auch heute noch ein wesentlicher Faktor zur Unterstützung der medikamentösen Therapie. Von Medikamenten wurden Arsen und Strychnin zur allgemeinen Tonisierung versucht, ebenso Calcium und Thorium. Da man innersekretorische Störungen vermutete, verabreichte man Organpräparate: Ovarial-, Hypophysen-, Nebennieren-, Thyreoideaextrakte, doch waren die Resultate nicht eindeutig. Am ehesten scheinen noch Nebennierenpräparate wirksam zu sein (*Alajouanine* und *Thurel*) vor allem das Nebennierenrindenhormon (*Roch*, *Demole* und *Duchosal*, *Salmon* usw.). *Scheid* macht jedoch darauf aufmerksam, daß immer an die Möglichkeit der Spontanremission zu denken sei in diesen Fällen. *Sézary* hält die Wirkung dieser Organextrakte bei parenteraler Zufuhr für eine unspezifische Proteinkörperwirkung. Thymusbestrahlung (auf Grund der Thymustheorie) brachte in einzelnen Fällen Besserung (*Taylor*, *Königer*, *Pierchalla*, *Mella*, *Hyland*, *Stern* u. a.). Auch operative Entfernung der Epithelkörperchen wurde versucht (*Kawaishi* und *Kiriyama*, *Tanabe*). Überzeugender waren die Besserungen nach Veratrin (*Forster*, *Kroll*, *Reinius* u. a.) und Harmin (*Beringer* und *Wilmanns*, *Laubenthal*), bei denen die Wirkung unmittelbar

im Anschluß an die Verabreichung eintritt und somit die Möglichkeit einer Spontanremission wegfällt. *H. Edgeworth* hat das Ephedrin in die Therapie eingeführt und auch andere Autoren konnten damit gewisse Erfolge erzielen (*Nelson*, *Boothby*, *Briegleb*, *McAlpine* u. a.). Nach *Edgeworth* beträgt die optimale Dosis 50 mg täglich. Eine überzeugende theoretische Begründung der Ephedrintherapie existiert zur Zeit noch nicht. *Thomas* denkt an eine Förderung des Glykogenumsatzes im Muskel, *McAlpine* an eine Verminderung der Muskelermüdung durch Reizung der sympathischen Nervenendigungen im Muskel, da *Orbelli* gezeigt hat, daß Reizung der sympathischen Nervenendigungen an einem Muskelpräparat die Ermüdung verminderte. Auf jeden Fall ist die interessante Tatsache festzuhalten, daß auch Sympathicusreizmittel neben Vagusreizmitteln bei der Myasthenie eine günstige Wirkung ausüben.

Thomas und *Remen* empfahlen auf Grund ihrer Theorie (Störung im Kreatin- Kreatinin-Haushalt mit Glykokoll-Synthese-Unfähigkeit) die Verabreichung von 20—30 g Glykokoll täglich und berichten über deutliche Besserungen durch diese Behandlung. Auch *Milhorat*, *Gros*, *Briegleb*, *Eichenwald*, *Boothby* u. a. hatten günstige Resultate zu verzeichnen. *Boothby* kombiniert die Glykokollbehandlung mit der Verabreichung von Ephedrin und glaubt dadurch ihre Wirkung zu steigern. Heute verwenden die meisten Autoren die beiden Präparate kombiniert.

Einen ganz wesentlichen Fortschritt in der Therapie der Myasthenie bedeutete es, als 1934 *Mary Walker* ihre Erfolge mit Physostigmin und Prostigmin veröffentlichte. Wie wir schon oben berichtet haben, ging sie von dem Gedanken aus, daß das, der Curarevergiftung ähnliche, klinische Bild der Myasthenie vielleicht einer Beeinflussung durch das Curare-Antidot Physostigmin zugänglich sein könnte. Ähnliche theoretische Überlegungen führten übrigens *Eichenwald* schon 1931 dazu, einen Fall von Myasthenie mit dem damals eben frisch von der Firma Hoffmann-La Roche zur Erregung der Darmperistaltik herausgebrachten Prostigmin zu behandeln und zwar mit verblüffendem Erfolg, doch teilte er diese Beobachtungen erst 4 Jahre später mit. Seither haben viele Autoren die Erfahrungen *Walkers* bestätigen können, alle welche Prostigmin bei der Myasthenie versuchten, mußten zugeben, daß es bei diesem Krankheitsbild einen ganz eklatanten Erfolg zeitigt. Prostigmin ist ein synthetisches Urethanpräparat (der Dimethyl-carbaminsäureester des Meta-oxyphenyl-trimethyl-ammonium-methyl-sulfats) mit physostigminähnlicher Wirkung, welches aber im allgemeinen weniger Nebenerscheinungen hervorruft als Physostigmin. Wir haben schon besprochen, wie man sich seine Wirkungsweise erklärt und wollen an dieser Stelle nur noch etwas über die Dosierung hinzufügen. Im Beginn der Behandlung wird das Prostigmin meistens injiziert, weil es auf diese Weise rascher wirkt als bei oraler Applikation. Es kann in $^1/_2$—$2^1/_2$ promilligen Lösungen sub-

kutan, intramuskulär oder intravenös gegeben werden. Für die perorale Verabreichung existiert es auch in Tablettenform. Nach *Säker* wirkt Prostigmin schon in Dosen von 0,5 mg i. m. in ausreichender Weise. Die optimale Dosis war in dem von ihm untersuchten Falle 1 mg i. m. mit etwa 3–4 stündiger, langsam verklingender Wirkung. Er beschreibt wie seine Patientin, welche in völlig hilflosem Zustand war, sich nicht aufrichten, nicht stehen, Arme und Beine aktiv nicht heben konnte, doppelt sah und kaum Nahrung zu sich nehmen konnte, durch die sofortige Prostigminbehandlung schlagartig so gebessert wurde, daß sie aufstehen, gehen, treppensteigen, essen konnte, nicht mehr doppelt sah, tiefer atmete. *Säker* sah in 9monatiger Dauermedikation von täglich 4 mg i. m. oder 4 Tabletten zu 15 mg keine Gewöhnung und auch keine schädigende Auswirkung. Die Tabletten Prostigmin beginnen nach *Säker*'s Erfahrungen nach ¾ Stunden zu wirken, halten ungefähr gleich lange an wie 1 mg i. m. und zeigen auch dieselbe Wirkung. *Everts* erzielte in 2 Fällen von Myasthenie durch die orale Verabreichung von Prostigmin noch befriedigendere Resultate als durch die parenterale Zufuhr. Er verwendete aber größere Dosen als *Säker*, nämlich 3mal täglich 30 mg. Die Verabreichung der Tabletten hatte den Vorteil, daß die Wirkung stetiger war und länger anhielt. Auch traten keine Nebenwirkungen auf, wie sie sich bei parenteraler Anwendung hin und wieder zeigten. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen haben übrigens englische und amerikanische Autoren die Zugabe von etwas Atropin empfohlen, doch hat sich diese nicht allgemein durchgesetzt und viele Autoren halten sie für unnötig. Die optimale Dosis Prostigmin scheint nicht in jedem Falle die gleiche zu sein und muß daher jeweils ermittelt werden. Was die zeitlichen Verhältnisse anbetrifft, so ist zu sagen, daß im allgemeinen bei Injektion von ½–1 mg eine deutliche Besserung schon nach 5–10 Minuten eintritt (*Okinaka* und *Oshima*, *Szalita*, *Adam-Falkiewiczowa*, *Tabachnick*, *Macfarlane*, *Friesz* und *Marno*, *Porta*, *Verbiest*, *Bergami* und *Porta*). Prof. *Bing* beobachtete in unserem Falle sogar das restlose Verschwinden aller myasthenischen Störungen in weniger als 10 Minuten. Manche Autoren fanden eine Zunahme der Besserung bis zu 30 Minuten nach der Injektion (*Okinaka* und *Oshima*, *Friesz* und *Marno* u. a.). Die Dauer der Wirkung wird sehr verschieden angegeben, die Extreme sind 2 und 14 Stunden, der Durchschnittswert zirka 4–6 Stunden. Bei richtiger Verteilung der Dosen über den Tag, ist es also möglich, den Kranken dauernd beschwerdefrei zu halten.

Von der Annahme ausgehend, daß die Wirkungsweise des Prostigmins in einer Verzögerung der Acetylcholin-Spaltung im Gebiete der motorischen Nervenendigungen bestehe, kamen *Walker*, *Laurent* und *Walther* auf den Gedanken, daß auch andere Medikamente, die die Wirkung des Acetylcholins steigern, eine Besserung bei Myasthenie hervorrufen müßten. Sie versuchten daher, gestützt auf die Ergebnisse von *Feldberg* und *Vartiainen*,

die Myasthenie durch Zuführung von Kalium-Ionen zu beeinflussen. Tatsächlich konnte durch große Gaben (10—12 g) von Kaliumchlorid eine weitgehende Besserung erzielt werden. Doch hatten die größten von den Patienten vertragenen Dosen jeweils nur einen kurzen Effekt (2 Stunden). Hingegen erwies sich die Verabreichung von KCl in kleineren, wiederholten Dosen als ein gutes Adjuvans zur Prostigmin-Therapie. Bei Patienten, welche darüber geklagt hatten, daß sie sich nach Aufhören der Prostigmin-Wirkung müde und schlaff fühlten, trat dieses Gefühl der Ermüdung nicht auf und die Wirkung des Medikamentes hielt länger an, wenn Kaliumchlorid kurz vor Nachlassen der Prostigmin-Wirkung eingenommen wurde. Auch *Everts* konnte eine vorübergehende Besserung der myasthenischen Störungen durch Kaliumchlorid feststellen, doch traten bei den nötigen Dosen Magenstörungen und Diarrhoe auf. Von der Kombination von Kaliumchlorid und Prostigmin sah er keinen Vorteil. Über Vorteile dieser Kombination berichten dagegen *Scotti*, *Porta*, *Verbiest*, *Accornero*, *Trabucchi* u. a. Eine theoretische Grundlage dafür bildet vielleicht die von *Säker* gemachte Beobachtung, daß eine Stunde nach Injektion von 1 mg Prostigmin bei einem Myastheniker der Kaliumspiegel des Blutes unter der Norm lag. Das Acetylcholin entfaltet aber seine optimale Wirkung bei Kaliumüberschuß.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das beste Medikament, welches wir heute gegen die Myasthenia gravis besitzen, das Prostigmin ist. Ob allerdings neben einer symptomatischen Wirkung noch eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch Prostigmin erzielt werden kann, ist eine zur Zeit noch nicht hinreichend geklärte Frage. *E. Schneider* glaubte in einigen Fällen einen solchen günstigen Erfolg in der Folgezeit beobachten zu können. *Eichenwald* will mit Prostigmin nur die Glykokoll-Resistenz des Muskels durchbrechen, um dann das Prostigmin durch Glykokoll zu ersetzen. *Scheid* sah nur eine Patientin, bei der es möglich war, die Prostigminbehandlung allmählich abzubauen, ohne daß störende Symptome wieder auftraten. Wegen der Häufigkeit der Spontanremissionen wird die Frage der Dauerbesserung durch Prostigmin erst auf Grund eines großen Beobachtungsmaterials zu entscheiden sein.

C. Nebenerscheinungen der Prostigmin-Therapie und ihre Erklärung.

In dem von uns mitgeteilten Falle traten nach der ersten Prostigmin-Injektion (1 mg i. m.) als Nebenerscheinungen folgende Phänomene auf: „Doppelbilder und krampfhafte Erscheinungen in den Augen". Diese subjektiven Symptome sind wohl auf tonische (vielleicht auch klonische?) Krämpfe im Bereich der äußeren Augenmuskeln zurückzuführen und daher eine den später sich einstellenden tonischen Krämpfen der Kaumuskulatur

analoge Erscheinung. Zusammen mit diesen motorischen Phänomenen traten auch solche vegetativer Natur auf, nämlich die starke Kongestion des Kopfes, sowie ein intensiver Schweißausbruch in Gesicht und Achselhöhlen. Etwas später folgten noch klonische Zuckungen der Extensoren der Beine, der Oberbauchmuskulatur, der Levatores palpebrarum und der Masseteren. Im allgemeinen sind Nebenerscheinungen bei der Prostigmin-Therapie eine Seltenheit, hauptsächlich bei Verwendung so kleiner Dosen. Immerhin lassen sich beim Durchgehen der Literatur doch einige Angaben darüber finden. So berichtet *Drake*, der einen 50jährigen Myastheniker mit 2 Ampullen (1 mg) Prostigmin täglich behandelte, daß er, trotz Zugabe von 0,3—0,6 mg Atropin zur Vermeidung der Nebenerscheinungen, der Darmspasmen und der Häufung der Stühle wegen die Dosierung des Prostigmin auf eine Ampulle reduzieren mußte. Auch *Thorner* und *Yaskin* berichten über gelegentlich auftretende Diarrhoe, welche aber leicht durch 0,4 mg Atropinsulfat bekämpft werden konnte. *Lhermitte* erwähnt einen Fall, bei dem nach der Prostigmin-Injektion jeweils Muskelzittern in den erkrankten Gliedmaßen eintrat. *Trabucchi* beobachtete bei Injektion von 5 Ampullen täglich das Auftreten von allgemeinem Unwohlbefinden, von Hitze und Angstgefühlen, manchmal auch von Kopfweh und Schweißausbrüchen. *Adam-Falkiewiczowa* konstatierte bei einer Myasthenikerin nach einer der ersten Injektionen (1 mg Prostigmin) eine allgemeine Erschöpfung mit Speichelfluß und stertorösem Atmen, welche Nebenerscheinungen verschwanden, als man die Dosis auf die Hälfte verringerte. *Elis. Schneider* fand Nebenerscheinungen nur bei zwei von 13 beobachteten Patienten, und zwar in einem Falle häufigere Darmentleerungen, im zweiten Körperschweiße und Tränenträufeln. *Stiefler* beobachtete bei Injektion von 1 cm^3 einer 2,5 promilligen Lösung wiederholt das Auftreten von Hitzegefühl, Schwitzen, Übelkeit, Darmkrämpfen, Diarrhoen und gelegentlich nachheriger Obstipation. Der von *Säker* durchuntersuchte Fall zeigte die ersten Nebenerscheinungen ebenfalls bei 2,5 mg Prostigmin, es handelte sich um Übelkeit, Brechreiz, Beklemmung.

Alle beschriebenen Symptome lassen sich offenbar auf eine parasympathische Reizwirkung zurückführen, wie dies auch von *Säker* aufgefaßt wurde. Das Prostigmin gehört ja, wie schon gesagt, ebenso wie das Physostigmin, zu den parasympathischen Reizmitteln.

Es erhebt sich nun die Frage, ob auch alle die in unserem Falle beobachteten Nebenwirkungen durch eine parasympathische Reizwirkung erklärt werden können. Offensichtlich ist dies der Fall für die vegetativen Symptome wie die Kongestion des Kopfes und den Schweißausbruch in Gesicht und Achselhöhlen, da ja bekanntlich die Vasodilatatoren der Hautgefäße parasympathischer Natur sind und die Schweißdrüsen ihre fördernden Impulse durch parasympathische Fasern erhalten. Wie soll man aber

die motorischen Phänomene, die tonisch-klonischen Muskelkrämpfe auffassen? Bevor wir auf diese Frage näher eingehen, wollen wir noch betonen, daß Muskelkrämpfe und hauptsächlich auch fibrilläre Muskelzuckungen zu den Hauptsymptomen der Prostigmin-Vergiftung gehören. Aus dem Rundschreiben Nr. 149 der Firma Hoffmann-La Roche zitieren wir den Abschnitt über die toxischen Wirkungen des Prostigmins: „nach i. v. Injektion von 0,25 mg/kg Prostigmin beobachtet man am Kaninchen zunächst Unruhe, Kaubewegungen, Speichelfluß. Der Speichel ist dünnflüssig. Mit fortschreitender Vergiftung stellen sich klonische Krämpfe ein, die Zehen werden abwechslungsweise gespreizt, der Speichelfluß verstärkt sich und die Augen fangen an zu tränen. Charakteristisch sind fibrilläre Muskelzuckungen, die zunächst in der Nackengegend und später an der ganzen Körperoberfläche zu beobachten sind. Die Atmung ist anfänglich beschleunigt, wird aber immer oberflächlicher und geht allmählich in Lähmung über. In Seitenlage erliegt schließlich das Tier unter heftigen Krämpfen bei gleichzeitiger Pulsverlangsamung einer Atemlähmung. Der Herzschlag überdauert den Atemstillstand oft um mehrere Minuten. Die fibrillären Muskelzuckungen sind noch einige Zeit nach Eintritt des Todes deutlich bemerkbar. Die Sektion ergibt bei Tieren, welche akut sterben, oft Lungenödem." Auch vom Physostigmin, dem Verwandten des Prostigmins, ist bekannt, daß es an der quergestreiften Muskulatur fibrilläre oder richtiger fasciculäre, über den ganzen Körper verbreitete Zuckungen, ähnlich dem starken Zittern beim Frieren, hervorruft. *Meyer-Gottlieb* nimmt an, daß der Angriffspunkt dieser Wirkung in Nervenendapparaten zu suchen sei, welche vermutlich parasympathischer Natur seien, da die Zuckungen durch Atropin leicht aufgehoben werden können. Es würde also das fibrilläre Muskelzittern nach Physostigmin und Prostigmin ebenfalls der diesen Stoffen eigentümlichen Hemmung der Acetylcholin-Esterase zuzuschreiben sein, wie die vegetativen Störungen. Diese Tatsache ist aber noch nicht endgültig festgestellt. *Schmiedeberg* ist der Ansicht, daß die fibrillären Muskelzuckungen einer direkten Muskelwirkung und nicht der Vermittlung des Nervensystems ihren Ursprung verdanken, weil sie, sowohl nach der Durchschneidung der zum Muskel tretenden Nervenstämme, als auch bei voller Chloroformnarkose fortbestehen. Auch *Freud* und *Uyldert* treten für eine direkte Wirkung des Physostigmins am Blutegelmuskel, neben der durch die Esterasehemmung bedingten, ein, so daß Physostigmin und Acetylcholin synergistisch wirken würden (Rundschreiben Nr. 149 der Firma Hoffmann-La Roche). Dieselben Überlegungen wie für die fibrillären Zuckungen gelten auch für die eigentlichen Krämpfe, da es sich hierbei nur um quantitative Unterschiede handelt.

Wir sehen also, daß man sich über die Entstehungsweise der durch Physostigmin und Prostigmin ausgelösten motorischen Erscheinungen noch

nicht einig ist. Da man sich aber die Wirkung auf den myasthenischen Muskel als durch die Hemmung der Acetylcholin-Esterase bedingt vorstellt, so scheint es am nächstliegenden auch hier denselben Mechanismus anzunehmen. Wir wissen, daß durch Einspritzen von Acetylcholin Muskelzuckungen hervorgerufen werden (*Brown*, *Dale* und *Feldberg*). Man könnte sich also sehr wohl denken, daß durch die esterasehemmende Wirkung von Physostigmin und Prostigmin die Bildung eines übernormalen Quantums Acetylcholin veranlaßt würde, welches dann als der Reizstoff für die Muskelzelle pathologische Kontraktionen hervorrufen würde. Auf diese Weise könnte man alle, durch Prostigmin hervorgerufenen Nebenerscheinungen als Ausdruck einer Reizwirkung auf das „cholinergische System" auffassen.

Warum treten nun diese Nebenerscheinungen der Prostigmin-Therapie bei Myasthenikern so selten auf? Und wie kommt es, daß die meisten Myastheniker viel größere Mengen Prostigmin ertragen als Gesunde? *Gammon* und *Scheie* demonstrierten durch Versuche, daß Prostigmin-Dosen, wie sie in der Myasthenie-Behandlung gewöhnlich angewendet werden, bei normalen Versuchspersonen und bei sämtlichen Muskelkrankheiten mit Ausnahme der Myasthenie fibrilläres Muskelzittern erzeugen. Die Antwort auf unsere Frage gibt uns die im Kapitel über die Pathogenese erwähnte Tatsache, daß bei der Myasthenie eine Hypotonie des „cholinergischen Systems" besteht. Die Reizwirkung des Prostigmins auf das cholinergische System wird sich infolge dieser Hypotonie nicht voll auswirken können. Für die wenigen Fälle aber, in denen Nebenerscheinungen auftreten und zu denen auch der von uns mitgeteilte gehört, muß sozusagen eine Abweichung von diesem Verhalten angenommen werden, in dem Sinne, daß der Parasympathicus (und wohl auch die motorischen Nerven?) gegenüber Prostigmin normal erregbar geblieben ist. Dies würde allerdings heißen, daß in diesen Fällen ein Mangel an Acetylcholin, welches ja die Prostigmin-Wirkung vermittelt, nicht bestehen kann. Es wäre also die Annahme einer Hypotonie des cholinergischen Systems als pathogenetische Grundlage der Myasthenie für diese Fälle nicht angängig und die therapeutische Wirksamkeit des Prostigmins könnte nicht aus seiner parasympathischen Reizwirkung erklärt werden. Es ist aber daran festzuhalten, daß auch in diesen Fällen das Prostigmin die myasthenischen Symptome günstig beeinflußt.

D. Hat Prostigmin eine amphotrope Wirkung?

Das oben Gesagte weist darauf hin, daß dem Prostigmin neben seiner parasympathischen Reizwirkung noch ein anderer therapeutischer Effekt zukommen muß. Es ist hier auf eine interessante Beobachtung von *Verbiest* hinzuweisen, welcher bei 5 Myasthenikern nach der Prostigmin-Injektion, ob nun Atropin gegeben wurde oder nicht, stets einen geringen Exophthal-

mus mit Pupillenerweiterung feststellen konnte, während sonst beim Einträufeln des Präparates in das Auge eine Pupillenverengerung beobachtet wird (in der Augenheilkunde verwendet man das Eserin ja als Mioticum bei Glaukom). Auch noch andere Symptome schienen *Verbiest* auf eine Reizung des Sympathicus hinzudeuten. Andererseits ist uns bekannt, daß auch Sympathicus-Reizmittel wie Ephedrin bei Myasthenikern empfohlen wurden und *Verbiest* meint, daß vielleicht der Sympathicusreiz mit von günstigem Einfluß bei der Prostigmin-Wirkung sein könnte.

Daß dem Prostigmin, neben seiner vagomimetischen, tatsächlich auch eine sympathomimetische Wirkung zukommen muß, ergibt sich auch aus der Tatsache, daß es als gefäßverengendes Mittel an der Westdeutschen Kieferklinik in Düsseldorf an Stelle von Suprarenin im Novocaingemisch verwendet wird, worüber schon eine ganze Reihe von Veröffentlichungen existiert. *Lindemann*, dem diese Verwendung des Prostigmins zu verdanken ist, bediente sich zuerst des Physostigmins und zwar stützte er sich auf die Angaben von *Dixon* und *Ransom* in Heffter's „Handbuch der experimentellen Pharmakologie", daß das Physostigmin auf alle Gefäße eine deutlich verengernde Wirkung ausübe. *Aiazzi-Mancini* konnte vom Prostigmin eine vasokonstriktorische Wirkung nachweisen. Der Vorteil des Physostigmins und Prostigmins gegenüber dem Suprarenin ist der, daß weniger Zwischenfälle (Kollaps, Shock, Nachblutungen, Nachschmerzen, Infektion usw.) vorkommen (*Lindemann, Paetz, Lingmann, Lempke, Güniker*).

Wir hätten also im Prostigmin ein Medikament vor uns, welches sowohl auf das parsympathische, als auch auf das sympathische Nervensystem eine Reizwirkung ausüben würde, d. h. ein sogenanntes amphotropes Medikament.

Da nun bei der therapeutischen Beeinflussung der Myasthenie nicht nur die vagomimetische, sondern auch die sympathomimetische Komponente bedeutungsvoll ist, so besteht bei dieser Krankheit wahrscheinlich eine Hypotonie von Vagus und Sympathicus, d. h. es handelt sich um eine Hypoamphotonie.

Über die Amphotropie der Wirkung vegetativer Pharmaka hat hauptsächlich *Danielopolu* gearbeitet, welcher feststellte, daß die meisten vegetativen Pharmaka amphotrop sind und daß ihre Wirkung variiert mit der angewendeten Dosis und mit dem vegetativen Tonus, d. h. dem absoluten Tonus des Sympathicus und Parasympathicus. Die Reizwirkung einer Substanz auf eine der beiden Gruppen wird, nach *Daniélopolu*, umso stärker sein, als der Tonus höher ist, die lähmende Wirkung umso schwächer, je geringer der Tonus. Speziell vom Eserin hat *Daniélopolu* festgestellt, daß es in sehr kleiner Dosis nur den Parasympathicus erregt (beim Normalen), daß aber in größerer Dosis seine Wirkung zwei sich hintereinander folgende Phasen durchläuft, die erste amphotrop mit Vorherrschen der Sympathi-

cusreizwirkung, die zweite rein parasympathisch. Die gleiche Dosis Eserin nun, welche beim Normalen eben anfängt amphotrop mit sympathischer Prädominanz zu sein, ist, nach *Danielopolu*, ausschließlich parasympathicotrop bei einem Vagotoniker und ist amphotrop mit stärkerer sympathischer Prävalenz beim Sympathicotoniker. Wir wollen hier noch beifügen, daß *Daniélopolu* eine Methode ausgearbeitet hat, mit welcher der absolute Tonus sowohl des Sympathicus, als auch des Parasympathicus festgestellt werden kann, so daß also Tonusverschiebungen in beiden Systemen zu erkennen sind.

Die Feststellungen *Daniélopolus* betreffs des Eserins können uns, bei der nahen Verwandtschaft von Prostigmin und Eserin, einen Anhaltspunkt geben, wie wir uns die amphotrope Wirkungsweise des Prostigmins ungefähr vorzustellen haben. Beim Myastheniker besteht in den meisten Fällen eine ausgesprochene parasympathische Hypotonie, daneben eine sympathische Hypotonie von geringerem Ausmaß, so daß im ganzen ein relatives Überwiegen des sympathischen Tonus resultiert. Es wird sich also bei entsprechender Dosierung die amphotrope Wirkungsphase des Prostigmins hauptsächlich als sympathische Reizwirkung äußern, während die Vagusreizwirkung erst in der zweiten, rein parasympathischen Phase in ausgesprochener Weise zur Geltung kommen wird.

Eine Frage für sich ist die, ob sich auch die Sympathicus-Wirkung des Prostigmins auf seine esterasehemmende Wirkung zurückführen läßt. Es ist bekannt, daß das Acetylcholin in größeren Gaben eine periphere Erregung an den sympathischen, gefäßverengenden Nervenganglien verursacht, also eine sympathomimetische Wirkung ausübt (*Meyer-Gottlieb*). Es wäre also denkbar, daß die Sympathicus-Wirkung des Prostigmins im Grunde auch eine Acetylcholin-Wirkung wäre und somit auch dieser Effekt auf die Hemmung der Acetylcholin-Esterase durch Prostigmin und seine Stabilisierung der Acetylcholin-Wirkung zu beziehen wäre. Diese Annahme ist jedoch noch rein hypothetisch.

Wir kommen also zu dem Schlusse, daß dem Prostigmin eine amphotrope Wirkungsweise zuzuschreiben sei, wobei wahrscheinlich auch die Sympathicus-Reizwirkung, neben der Vagus-Wirkung, für den therapeutischen Effekt bei der Myasthenie von Bedeutung sei, was wiederum darauf schließen lasse, daß bei der Myasthenie auch eine Sympthicus-Hypotonie, neben der Vagus-Hypotonie, pathogenetisch eine Rolle spielen müsse.

Zusammenfassung.

Es werden die verschiedenen Anschauungen über die Pathogenese der Myasthenie dargelegt und gezeigt, daß viele Tatsachen für die Wichtigkeit eines vegetativen Elementes und zwar im Sinne einer vagalen Hypotonie

in der Pathogenese dieser Krankheit sprechen. Es wird ferner gezeigt, daß auch die muskulären Äußerungen der Myasthenie wahrscheinlich auf eine Hypotonie des „cholinergischen Systems" zurückgeführt werden können, da auch die motorischen Nerven zu diesem System gehören. Die Mitteilung eines Falles von Myasthenie, der auf die erste Prostigmin-Injektion mit motorischen und vegetativen Nebenerscheinungen reagierte, wird zum Anlaß genommen, das Krankheitsbild der Myasthenie etwas näher zu charakterisieren und die Anwendungsweise des Prostigmins genauer zu beschreiben. Es werden dann die Nebenerscheinungen der Prostigmin-Therapie und ihre Erklärung durch Vagus-Reizwirkung besprochen, ferner die Seltenheit derselben auf die im allgemeinen bei Myasthenikern bestehende Vagus-Hypotonie zurückgeführt. Verschiedene Beobachtungen werden mitgeteilt, aus denen zu schließen ist, daß dem Prostigmin auch eine Reizwirkung auf den Sympathicus zukommen muß und diese eventuell mit von günstigem Einfluß bei der Prostigmin-Therapie der Myasthenie sein könnte. Daraus wird der Schluß gezogen, daß in der Pathogenese der Myasthenie, neben der vagalen Hypotonie, auch eine sympathische Hypotonie eine Rolle spielen muß.

Ich gestatte mir, an dieser Stelle Herrn Prof. *R. Bing* verbindlichen Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit sowie seine wertvollen Ratschläge bei der Abfassung derselben. Auch der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung einer reichhaltigen Auswahl von Arbeiten über Prostigmin und Myasthenie.

Literatur-Verzeichnis.

Accornero: Beobachtungen über 6 Fälle von Myasthenie. Rivista di Clinica Medica, 1937, H. 9—10, S. 161—207.

Adam-Falkiewiczowa: Über die Wirkung des Prostigmin „Roche". Polska Gazeta Lekarska, 1938, No. 15, S. 297—298.

Adler: Physiologie und Pathologie des Thymus. Eine klinisch-experimentelle Studie. Dtsche. Ztschr. f. Chirurgie, 1938, Bd. 250, H. 8, 9 u. 10, S. 614—649.

Behr: Die Myasthenia gravis pseudoparalytica (Erb-Goldflam), in „Kurzes Handbuch der Ophthalmologie" hg. von *Schieck* u. *Brückner*, Bd. VI, S. 198.

Bergami und *Porta:* Therapeutische Versuche zur Wiederherstellung der Muskeltätigkeit bei einigen Myopathien. Atti e Memoria della Società Lombarda di Medicina, 1935, Bd. 3, No. 8.

Best: Die Myasthenie, in „Kurzes Handbuch der Ophthalmologie" hg. von Schieck und Brückner, Bd. VI, S. 646.

Birkmayer: Einige Befunde über das Absinken der Muskelleistung bei Myasthenia gravis. Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 147, H. 1/2.

Boothby: Myasthenia gravis. The Journ. of the Americ. Medic. Association, Vol. 102, No. 4, 1934.

Borges Fortes: Prostigmin in der Neurologie. O Hospital, 1938, Bd. 14, No. 5, S. 1121—1127.

Borysowicz: Behandlung der Myasthenia gravis mit Prostigmin. Pamietnik Wilenskiego Towarzystwa Lekarskiego, 1936, Jhg. 12, No. 6

Cox: The relation of Myasthenia gravis and allied conditions to „Prostigmin" therapy. The Medic. Journ. of Australia, 1938, Bd. 1, No. 8, S. 344—348.

Dahm: Zum röntgenologischen Nachweis einer Schlucklähmung. Münchner Med. Wschr., 1936, No. 50, S. 2050—2051.
Daniélopolu: Principes de thérapeutique végétative. La Presse médicale, 1925, S. 657.
Drake: Myasthenia gravis. Maine General Hospital Bulletin, 1936, No. 9, S. 5—8.
Edgeworth: A Report of Progress on the Use of Ephedrine in a case of Myasthenia gravis. The Journ. of the Americ. Med. Association, Vol. 94, S. 1136, 1930. The Effect of Ephedrine in the Treatment of Myasthenia gravis: second report. The Journ. of the Americ. Med. Assoc., Vol. 100, S. 1401, 1933.
Eichenwald: Zur Behandlung der Myasthenie. Med. Welt, 1935, No. 47.
Everts: The Treatment of Myasthenia gravis by the oral Administration of Prostigmin. Bull. of the Neurol. Inst. of New York, 1935, Bd. 4, No. 3, S. 523—530.
Franceschetti: L'Importance de la Symptomatologie oculaire dans la pathogénie de la myasthénie. Schweiz. Med. Wschr., 1937, No. 34, S. 780—784.
Frank: Die parasympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur und ihre klinische Bedeutung. Berliner klinische Wschr. 57, No. 31, 1920, S. 725.
Freudenberg und *Redlich:* Prostigmin-Wirkung und Cholinesterase bei der Myasthenia gravis. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1938, Bd. 188, H. 6, S. 645—649.
Friesz und *Marno:* Über die Wirkung des Prostigmin bei Myasthenie. Klin. Wschr. 1936, No. 36, S. 1272—1274.
Gammon und *Scheie:* Use of Prostigmin as a Diagnostic Test of Myasthenia gravis. The Journ. of the Americ. Med. Ass. 1937, Bd. 109, No. 6, S. 413—414.
Güniker: Zur Therapie infizierter und nichtinfizierter Extraktionswunden unter Berücksichtigung der Infiltrationsanästhesie und Ersatz des Adrenalins durch Prostigmin. Diss. Münster in Westfalen und Med. Akad. Düsseldorf 1936.
Hicks: Myasthenia gravis. Med. Journ. of Australia, 27, VI. 1936.
Keeser: Über die medikamentöse Beeinflussung der Cholinesterase. Klin. Wschr. 1938, No. 51, S. 1811.
Kimura: Über das Wesen der Myasthenie. Memories of the Kitano Hospital, Osaka, 1937, Bd. 2, No. 3.
Kostakow: Über klinische Beobachtungen bei Myasthenia gravis mit Prostigmin „Roche". Dtsche. Med. Wschr. 1936, No. 8, S. 296—298.
Kroll: Zur Forster'schen Veratrinbehandlung der Myasthenie. Arch. f. Psychiatrie, 102, 1934, S. 284.
Krüger und *Säker:* Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Prostigmin-Wirkung bei der Myasthenia gravis. Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilk., 1938, Bd. 146, H. 3 und 4, S. 154—169.
Lanari: Myasthénie grave et transmission chimique neuro-humorale. Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie, 1937, Bd. 126, No. 31, S. 827—828.
Laubenthal: Zur Harminbehandlung der Myasthenie. Psychiatr.-neurol. Wschr. 1933, No. 3, S. 36.
Laurent: Myasthenia gravis. The Lancet, 1935, Bd. 228, No. 5823, S. 841.
Laurent und *Walker:* Oral and Parenteral Administration of Prostigmin and its Analogues in Myasthenia gravis. The Lancet, 27. Juni, 1936, S. 1457—1459.
Lempke: Die Anästhesie im Mund-Kieferbereich für den Praktiker. Dtsche Zahnärztl. Wschr. 1937, No. 34, S. 775—778.
Lindemann: Die Anästhesie im Trigeminusgebiete. Schmerz-Narkose-Anästhesie, 1933, Jhg. 5, S. 122—129 und ebd. 1931/1932, Jhg. 4, S. 163—172.
Lingmann: Die Anästhesie bei Entzündungen im Mund-Kiefergebiet. Dtsche. Zahnärztl. Wschr. 1936, No. 14, S. 305—310.
Marburg: Zur Pathogenese der Myasthenie (Mineralstoffwechsel-Thymus). Wien. Klin. Wschr., No. 13, 1931.
McAlpine: Treatment of Myasthenia gravis with Ephedrine. The Lancet, 1934, S. 180.
Macfarlane: Myasthenia gravis: its Treatment by a Combination of Prostigmin and Glycine-Ephedrine-Therapy. Glasgow Med. Journ. 1937, Bd. 128, Neue (7) Serie, Bd. 10, No. 1, S. 7—11.
McGeorge: Choline Esterase Activity in Disease. The Lancet, 9. Jan. 1937, Bd. 232, No. 5915, S. 69—72.
McIntyre: Myasthenia gravis. Newer Methods of Treatment. The Journ. of Medicine, 1938, Bd. 19, No. 1, S. 6—16.
Marinesco, Sager und *Kreindler:* Zur Pathogenese der Myasthenie. Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 113, 1930, S. 404. Recherches sur l'action de la Prostigmine dans la Myasthénie. Revue neurol., 1936, Bd. 65, No. 2, S. 416—421.

Meyer: Über myasthenische Erscheinungen und ihre Abhängigkeit vom endokrinen System. Med. Klinik, 1938, No. 28 und 29.
Milhorat, Techner und *Thomas:* Significance of Creatine in Progressive Muscular Dystrophy, and Treatment of this Disease with Glycin. Proceedings of the Society for Exper. Biology and Med., Vol. 29, No. 5, S. 609.
De Morsier: Myasthenie. Praxis, 1935, No. 29, S. 398.
Nowotny und *Redlich:* Zur Klinik und Pathologie der Myasthenia gravis. Klin. Wschr., 1938 No. 8, S. 262—267.
Okinaka und *Oshima:* Über die Therapie der Myasthenie mit Prostigmin. Chiryo oyobi shoho 1938, Bd. 19, H. 4, No. 219, S. 6—13.
Paetz: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Prostigmin, einem Suprarenin-Ersatzmittel. Diss. Marburg a. d. L., 1934.
Perémy: Chronaximetrische Untersuchungen bei Myasthenie. Dtsche Zschr. f. Nervenheilk. Bd. 127, 1932, S. 45.
Pichler: Über die Cholinesterase im Blut bei Myasthenie und Morbus Parkinson. Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Bd. 107, H. 3 u. 4, 1937.
Porta: Erfolge und Mißerfolge bei der Behandlung der Myasthenie. Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, Bd. IV, No. 4.
Pritchard: The Use of Prostigmin in the Treatment of Myasthenia gravis. The Lancet, 1935, Bd. 228, No. 5817, S. 432—434.
Remen: Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis pseudoparalytica. Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 128, 1932, S. 66.
Riven und *Mason:* The Treatment of Myasthenia gravis. Southern Medical Journ., 1937, Bd. 30, No. 2, S. 181—189.
Rundschreiben No. 149 der Firma Hoffmann-La Roche & Co.
Säker: Klinische Untersuchungen zur Frage der Prostigmin-Wirkung bei der Myasthenia gravis. Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilkunde, 1938, Bd. 146, H. 3 u. 4, S. 138—153.
Salmon: L'Importance du Système neuro-végétatif dans la Myasthénie bulbaire. Arch. de Neurologie, IIe année, No. 3, 1938.
Scheid: Zur Prostigminbehandlung der Myasthenia pseudoparalytica. Der Nervenarzt, 11. Jhg., 1938, H. 4.
Schneider: Die Prostigminbehandlung der Myasthenie. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie, Bd. 94, 1936.
Schorre: Zur Behandlung einiger neurologischer Erkrankungen, besonders der Myasthenia gravis mit Prostigmin. Fortschritte der Therapie, 1937, 13. Jhg., H. 1, S. 19—27.
Schulemann und *Lindemann:* Pharmakolog. Grundlagen der Infiltrationsanästhesie im Kiefergebiet. Die klinischen Grundlagen der Lokalanästhesie des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches. Dtsche. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, 1935, Bd. 2, S. 394 und 400.
Schwab und *Viets:* The Prostigmin Test in Myasthenia gravis. Third Report. The New England Journal of Med., 1938, Bd. 219, No. 7, S. 226.
Scotti: Therapeutische Notiz über einen Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica. Archivio di Medicina e Chirurgia, 1936, No. 1, S. 17—24.
Smith: Myasthenia gravis: Report of Case. Illinois Med. Journ., 1936, Bd. 69, No. 4, S. 357 bis 359.
Stern: Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis. Wiener Klin. Wschr., 1937, No. 9/10.
Stiefler: Prostigmin bei Myasthenia gravis. Wiener Klin. Wschr., No. 9/10.
Swan: Further Notes on a Case of Myasthenia gravis: The Effects of Prostigmin. Newcastle Med. Journ., April 1935, Bd. 15.
Szalita: Prostigmin bei Myasthenie. Nowiny Lekarskie, 1938, H. 14, S. 444—446.
Tabachnick: Myasthenia gravis. Consideration of Recent Advances and Influence of Pregnancy: Report of Case. The Journ. of the Americ. Med. Ass., 1938, Bd. 110, No. 12, S. 884—885.
Takahara: Erfolgreiche Behandlung eines Falles von Zungenmyasthenie mit Prostigmin. Shindan to Chiryo, 1938, Bd. 25, No. 10, S. 1400—1402.
Thomas: Glykokoll in der Therapie. Dtsche. Med. Wschr., 1934, No. 15.
Thorner u. *Yaskin:* The Treatment of Myasthenia gravis. The Americ. Journ. of the Med. Sciences, 1937, Bd. 194, No. 786, S. 411.
Trabucchi: Beitrag zum Studium der Pathogenese der Myasthenie. Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1937, Bd. 50, H. 3, S. 470—503.
Verbiest: Behandlung eines an Myasthenia gravis leidenden Patienten mit Prostigmin. Nederl. Tijdschrift v. Geneesk., 1935, III, No. 37, S. 4372—4374. Erfahrungen über die Therapie der Myasthenia gravis. Der Nervenarzt, 1938, H. 4, S. 187—195.

Viets, Mitchell und *Schwab:* The Oral Administration of Prostigmin in the Treatment of Myasthenia gravis. The Journ. of the Americ. Med. Ass., 1937, Bd. 109, No. 24, S. 1956 bis 1959.

Wade: Treatment of Myasthenia gravis. The British Med. Journ., 1936, No. 3934, S. 1099 bis 1101.

Walker: Case showing the effect of Prostigmin on Myasthenia gravis. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1935, Bd. 28. Treatment of Myasthenia gravis with Physostigmine. The Lancet, 1934, S. 1200. Myasthenia gravis. A Case in which Fatigue of the Forearm Muscles could induce Paralysis of the Extraocular Muscles. Proceedings of the Royal Society of Med., Mai 1938, No. 7, S. 722.

Walker, Laurent und *Walther:* The influence of large doses of potassium chloride on Myasthenia gravis. The Lancet, 1935, Bd. 228, No. 5834, S. 1434—1435; Bd. 229, No. 5836, S. 47.

Zondek: Adynamischer Basedow. Schweiz. Med. Wschr., Jhg. 19, 1938, No. 3, S. 65.